INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº23

BUSCA REALIZADA EM 5 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

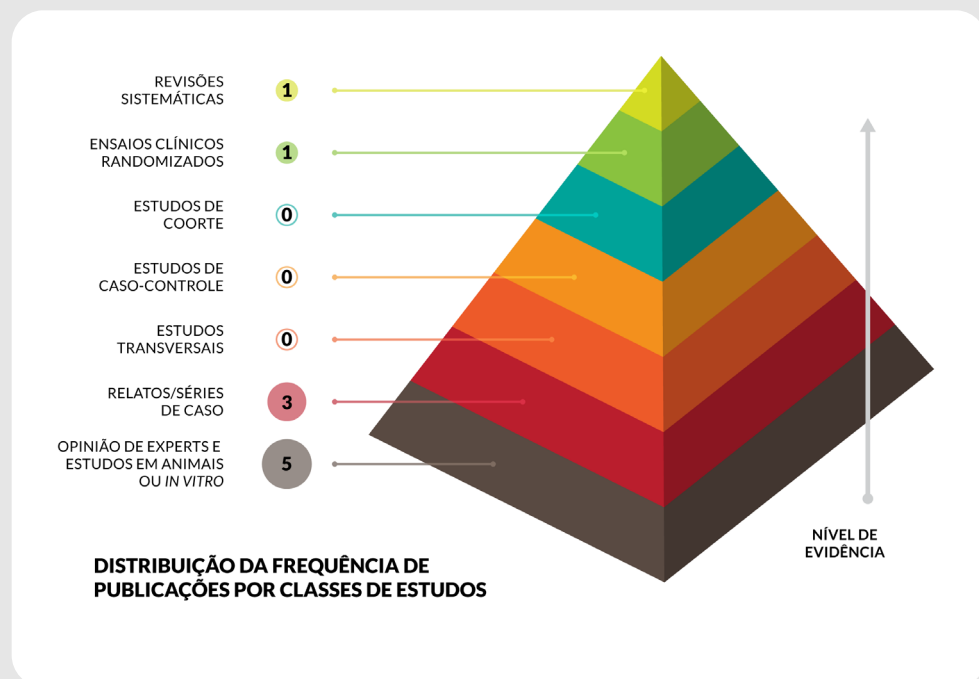
OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 10 ARTIGOS E 20 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

INIBIDORES DA JANUS KINASE (RUXOLITINIBE, JAKOTINIBE, BARICITINIBE E TOFACITINIBE)

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ BRASIL

Foi realizada uma revisão sistemática rápida sobre eficácia, efetividade e segurança dos inibidores das *Janus Associated Kinases* (JAKs) no tratamento e profilaxia da COVID-19. Baseados no mecanismo de ação (redução da endocitose do vírus) dos inibidores das JAKs, eles poderiam ser considerados como alternativa terapêutica para a COVID-19. Foram identificadas 468 referências, após exclusão de duplicidades e de referências que não atendiam aos requisitos da pergunta PICO, restaram 9 estudos que atenderam os critérios de elegibilidade. Os 9 estudos clínicos avaliaram 4 tipos de inibidores das JAKs (ruxolitinibe, jakotinibe, baricitinibe e tofacitinibe), envolvendo 507 participantes. Como a maior parte dos estudos incluídos na revisão ainda estão em andamento, a indisponibilidade de resultados não permite concluir se os inibidores das JAKs podem ser eficazes e seguros no tratamento da COVID-19, portanto, não se pode recomendá-los para tratamento desta doença.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com o AMSTAR-2, a revisão atendeu 10/16 critérios, sendo que 6 deles não eram aplicáveis, refletindo boa qualidade metodológica. Os critérios sobre risco de viés dos estudos individuais e sobre interpretação e resultados da discussão, não puderam ser avaliados pois os estudos clínicos ainda estavam em andamento.

LOPINAVIR/RITONAVIR E ARBIDOL (UMIFENOVIR)

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

Neste ensaio clínico randomizado, os pesquisadores avaliaram a eficácia e a segurança do lopinavir/ritonavir (LPV/r) e do arbidol, ambos em monoterapia, no tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada. Oitenta e seis (86) pacientes com confirmação de COVID-19 (por RT-PCR) foram incluídos no estudo, no qual 34 deles receberam LPV/r, 35 receberam o arbidol, e 17 pacientes sem tratamento medicamentoso serviram de grupo controle. O desfecho primário de eficácia utilizado foi a taxa de conversão (de positivo para negativo) de RNA viral nas amostras dos pacientes, entre o 1º e 21º dia de tratamento. Diminuição da tosse, da febre e melhora nas tomografias (TC) de tórax (desfechos secundários) e monitoramento dos eventos adversos (desfechos de segurança) também foram avaliados. Ao final de 21 dias de acompanhamento, os autores relataram que a taxa de conversão (de positivo para negativo) do RNA viral nas amostras de pacientes infectados por SARS-CoV-2 foi semelhante entre os 3 grupos estudados (todos $P > 0,05$). Da mesma forma, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao desfechos secundários (taxas de antipirese, alívio da tosse ou melhora da TC do tórax nos dias 7 ou 14 (todos $P > 0,05$). Em relação à segurança, 12 (35,3%) pacientes no grupo LPV/r, e 5 (14,3%) no grupo arbidol apresentaram eventos adversos durante o período de acompanhamento. Nenhum evento adverso aparente ocorreu no grupo controle. Diante dos achados, os autores concluíram que a monoterapia com LPV/r ou arbidol apresenta pouco benefício clínico para pacientes hospitalizados com COVID-19 leve/moderada, em relação aos cuidados de suporte.[2]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação do risco de viés da Cochrane: o estudo tem risco de viés moderado a baixo. Segue análise de cada item: 1) Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2) Ocultação de alocação: ocultação de alocação feita por uma central (baixo risco de viés). 3) Cegamento de participantes e profissionais: autores mencionam que o estudo foi cego para os participantes e para os médicos e radiologistas que revisaram os dados, mas aberto para os médicos que recrutaram pacientes e equipe de pesquisa. Cegamento incompleto (alto risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: mencionam cegamento de médicos e radiologistas que avaliaram os dados, mas não há informação suficiente sobre medidas de cegamento utilizadas (risco de viés incerto). 5) Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6) Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram relatados no estudo (baixo risco de viés). 7) Outras fontes de viés: o estudo aparenta estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés). Por fim, os próprios autores reconhecem que o tamanho amostral do estudo foi insuficiente e alertam que este ensaio clínico não incluiu pacientes graves/críticos, e que foi realizado em apenas um único centro.

INIBIDOR DO SISTEMA COMPLEMENTO C3 (AMY-101)

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Foi realizado relato de caso de um paciente do sexo masculino de 71 anos de idade, admitido no hospital para cirurgia em razão de uma isquemia crítica da perna direita. Ele tinha histórico de fibrilação atrial, hipercolesterolemia, hipertensão e insuficiência renal leve. Durante a hospitalização (6 de abril), foi diagnosticado com pneumonia intersticial bilateral causada pelo SARS-CoV-2, tendo iniciado ventilação mecânica não invasiva (VNI). Em razão da síndrome respiratória aguda associada a SARS-CoV-2, o paciente foi considerado candidato a tratamentos experimentais contra COVID-19, incluindo o uso compassivo do inibidor de complemento C3, denominado compstatina Cp40/AMY-101. O tratamento com AMY-101 foi iniciado no dia 10 de abril. Adicionalmente, dois dias antes, também havia sido iniciada a profilaxia antibacteriana com piperacilina/tazobactam. As condições do paciente antes de iniciar o tratamento estavam deterioradas com evolução para síndrome respiratória aguda grave (SRAG). AMY-101 foi administrado via endovenosa (5 mg/kg mg/Kg/dia, seguidas de 13 doses de manutenção a cada 24 h/14 dias). Não foram observados efeitos colaterais ou piora das funções hepáticas e renais. Foi observada melhora considerável dos padrões laboratoriais associados com melhora respiratória após 48 horas de tratamento. No dia 18 de abril (dia 9), foi permitido um desmame progressivo da suplementação de oxigênio. No dia 23 de abril (dia 14), foi usada máscara de ventilação Ventimask a 28% de FIO2, o paciente apresentou saturação de oxigênio a 98%, frequência respiratória normal e ausculta pulmonar normal. Os autores concluíram que o tratamento com o inibidor de C3, AMY-101, é seguro e foi associado a um desfecho favorável da pneumonia grave por COVID-19 no caso apresentado, indicando que seu uso tem potencial como uma nova terapia anti-inflamatória para esta doença.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 8/8 critérios, o que revela boa qualidade metodológica. No entanto, relatos de caso não produzem evidências robustas o suficiente para indicação da terapia. Mais estudos, com desenhos metodológicos que incluam grupo de comparação ou amostra maior, são necessários para reforçar os achados.

LOPINAVIR/RITONAVIR, INTERFERON HUMANO RECOMBINANTE ALFA-1B, RIBAVARINA

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Relato de caso de uma mulher de 46 anos apresentando tosse seca e desconforto na garganta durante 5 dias anteriores de sua admissão no hospital. No dia 9 de fevereiro, a paciente testou positivo para COVID-19, diagnosticada com sintomas moderados e apresentando manchas opacas nos alvéolos pulmonares — revelados por tomografia computadorizada. No dia 10 de fevereiro, a paciente recebeu inalação de oxigênio e lopinavir/ritonavir (400 mg duas vezes ao dia), Interferon humano recombinante Alfa-1b (50 µg duas vezes ao dia por inalação) e ribavarina (0,5 g duas vezes ao dia intravenosa). Dez dias depois, foi detectada absorção parcial das lesões pulmonares e, ao mesmo tempo, dois testes para COVID-19 mostraram resultados negativos e os sintomas clínicos da paciente melhoraram significativamente. Após atender critérios para receber alta, a administração de lopinavir/ritonavir e ribavarina foram interrompidas. No dia 23 de fevereiro, a paciente voltou a testar positivo para SARS-CoV-2 e 3 dias depois novas lesões no pulmão apareceram. Nesta condição, a paciente continuou sendo tratada com Interferon humano recombinante Alfa-1b (50 µg duas vezes ao dia por inalação). Novos testes diagnósticos com resultados negativos foram feitos nos dias 29 de fevereiro e 1 de março, seguido de absorção completa das lesões pulmonares no dia 2 de março. Os autores discutem que, com a descontinuação de antivirais, pacientes com lesões pulmonares ainda podem testar positivo para COVID-19. Sendo assim, propõem que a alta de pacientes deve ser ponderada não só pelos testes de PCR, mas também pelo resultado das tomografias computadorizadas.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados, revelando moderada qualidade metodológica. Um agravante se refere a ausência de discussão aprofundada sobre os efeitos dos medicamentos utilizados, assim como suas reações adversas. Além disso, não é claro se houve retorno da administração de antivirais após o resultado positivo do teste diagnóstico.

MEDICAMENTOS DIVERSOS E CÁPSULAS DE LIANHUAQINGWEN (MEDICINA TRADICIONAL CHINESA)

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Trata-se de relato de dois casos de pacientes diagnosticados com COVID-19. O primeiro caso, um homem de 54 anos, apresentava dor na região lombar e febre leve. Tomografia computadorizada do pulmão indicava algumas áreas de opacidade. Após um dia de internação, o paciente não apresentava febre, nem qualquer outro desconforto. Devido ao contato com possíveis acometidos por COVID-19, o paciente foi submetido a diversos testes diagnósticos, sendo confirmado o contágio apenas no terceiro teste. Mesmo assim, o paciente apresentava testes laboratoriais normais e ausência dos sintomas de COVID-19, sendo verificado apenas respiração ruidosa. Durante 10 dias subsequentes, o paciente recebeu uma terapia quádrupla, consistindo de lopinavir/ritonavir (400/100 mg a cada 12h), umifenovir (0,2g a cada 8h), cápsulas de Lianhuaqingwen (Medicina Tradicional Chinesa — 6 g a cada 8h) e Interferon Humano Recombinante Alfa-2b (6.0 × 106 IU a cada 12h) via aerossol. Como efeito adverso, houve aumento dos níveis de glicose e triglicerídeos. No decorrer do tratamento, o paciente testou negativo para COVID-19 no dia 9 de internação e apresentou redução significativa de opacidades nos alvéolos pulmonares. O paciente foi liberado do hospital no dia 12 de internação. O segundo caso, trata-se da esposa de 55 anos do paciente do primeiro caso. A paciente apresentava-se saudável, sem qualquer sintoma e, após um dia de isolamento, foi diagnosticada com COVID-19. Assim como o marido, a paciente apresentava respiração ruidosa e algumas áreas opacas no pulmão. A paciente recebeu o mesmo esquema medicamentoso do primeiro caso. Da mesma forma, a paciente mostrou níveis elevados de glicose e triglicerídeos. No dia 15 de internação, testou negativo para COVID-19 e recebeu alta do hospital. Os autores discutem que há relatos na literatura de efeitos adversos de lopinavir/ritonavir, como diarreia, hiperlipidemia, arritmia e disfunções no fígado. Nos casos, os dois pacientes mostravam-se saudáveis e possivelmente metabolizaram os compostos com eficiência. Em pacientes com lesões nos rins e fígado, pode haver sérios efeitos adversos. Segundo outros estudos, os demais medicamentos também podem gerar efeitos adversos, e, por esse motivo, devem receber doses reduzidas e com monitoramento. Por último, os autores ponderam que é impossível afirmar se a recuperação dos pacientes se deu em virtude da terapia implementada ou de forma espontânea. Assim, sugerem que estudos clínicos sejam implementados com as drogas utilizadas.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8/8 critérios foram contemplados, revelando boa qualidade metodológica. Adicionalmente, o estudo discute de maneira criteriosa os casos observados no contexto dos achados atuais da ciência, ponderando os possíveis prós e contras do tratamento implementado.

AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *INGLATERRA*

Nessa revisão, os autores avaliaram as evidências de segurança e eficácia do uso de antibióticos macrolídeos no tratamento da COVID-19. Para tal, buscaram artigos com essa terapia no PubMed, TRIP database, EPPI COVID Living Map, MedRxiv, GoogleScholar e Google. Três artigos apresentavam os critérios estabelecidos pelos autores e foram incluídos no estudo: dois estudos *in vitro* e um *in vivo*. Andreania *et al.* (2020) avaliaram o efeito da azitromicina e hidroxicloroquina, *in vitro*, contra SARS-CoV-2. A azitromicina isolada não inibiu a replicação viral. Quando analisada em conjunto com a hidroxicloroquina, a replicação viral foi inibida. Em um segundo ensaio, também *in vitro*, Touret *et al.* (2020) avaliaram a capacidade antiviral de mais de 1500 medicamentos. Nesse estudo, a azitromicina inibiu a replicação de SARS-CoV-2. Gautret *et al.* (2020) avaliaram os resultados clínicos de 20 pacientes com suspeita de COVID-19 que foram tratados com hidroxicloroquina. Desses 20 pacientes, seis receberam adicionalmente azitromicina. Os pacientes que recebem a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina foram significativamente mais propensos a testar negativo para SARS-CoV-2, nas avaliações com 3 e 6 dias, em comparação com pacientes recebendo apenas hidroxicloroquina. No sexto dia, todos os pacientes tratados com hidroxicloroquina mais azitromicina testaram negativo para SARS-CoV-2. Esse valor foi significativamente maior do que nos pacientes recebendo apenas hidroxicloroquina (57,1%) ($p < 0,001$). Baseado nesses achados, os autores sugerem cautela aos médicos ao prescrever azitromicina aos seus pacientes. Além disso, recomendam que ensaios clínicos randomizados sejam realizados para, de fato, avaliar a eficácia e segurança dessa terapia.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Esse estudo apresenta várias limitações. A principal delas é a falta de revisão por pares. Além disso, os três artigos selecionados pouco acrescentam na eficácia e segurança dessa terapia no tratamento da COVID-19.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS E ALEMANHA*

Mesilato de Camostato, Mesilato de Nafamostato, Cloroquina e Hidroxicloroquina, Cefarantina/selamectina/cloridrato de mefloquina, Inibidores experimentais da ECA2, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Umifenovir, Favipiravir, Inibidores da protease SARS-CoV-2 Mpro (3Clpro): Os autores trazem um apanhado geral das drogas que estão sendo analisadas em estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos para serem potenciais tratamentos para a COVID-19. Sabe-se que o SARS-CoV-2 possui 79% de similaridade com o SARS-CoV e a capacidade de ligação da glicoproteína S à ECA2 é 10 a 20 vezes maior no SARS-CoV-2 quando comparada ao SARS-CoV. Também há o potencial de atingir outras proteínas altamente conservadas entre o SARS-CoV e SARS-Co-V-2: a RdRP (RNA dependente de RNA polimerase) e o 3Clpro (também denominado Mpro), que compartilham mais de 95% de similaridade entre os dois vírus. Essas vias, assim como outras, são pontos chaves que determinam o valor terapêutico de drogas em investigação para uso na COVID-19. Os autores

descrevem e classificam de acordo com a via de atuação; A) Inibidores da entrada celular do SARS-CoV-2: 1) inibidores de serino-proteases TMPRSS2 1.1) Mesilato de Camostato, 1.2) Mesilato de Nafamostato – foram expostos somente estudos *in vitro* contra o SARS-CoV-2; B) Inibidores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e medicamentos antimaláricos/parasiticidas: 1) Cloroquina e Hidroxicloroquina: a partir de estudos clínicos, a hidroxicloroquina recomendada para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2 compreende uma dose oral de 400 mg duas vezes no dia 1, seguida por uma dose de manutenção oral de 200 mg duas vezes ao dia por 4 dias. O fosfato de cloroquina deve ser administrado como uma dose diária oral de 250 mg até a convalescência clínica. 2) Cefarantina/selamectina/cloridrato de mefloquina – não há resultados de estudos clínicos descritos; 3) Inibidores experimentais da ECA2 – não há resultados de estudos clínicos descritos. C) Inibidores de replicação, da fusão de membranas e da estruturação de SARS-CoV-2: 1) Remdesivir: é um pró-fármaco que é metabolizado em sua forma ativa GS-441524, um análogo de nucleotídeo de adenina que interfere na atividade da RNA polimerase viral e promove a inibição da síntese de RNA viral. Em estudos clínicos na COVID-19, sugeriu-se que o remdesivir seria uma opção terapêutica para pacientes com COVID-19 que não recebem ventilação invasiva. 2) Lopinavir/Ritonavir: em estudo clínico descrito pelo autor, não foi associado a uma diferença em relação ao tratamento padrão no tempo de melhora clínica e na mortalidade aos 28 dias. Os autores em referência a outro estudo clínico: o número de pacientes que receberam lopinavir/ritonavir que tiveram complicações graves ou que necessitaram de ventilação mecânica não invasiva ou invasiva para insuficiência respiratória foi menor do que naqueles que não receberam esse tratamento. 3) Umifenovir: em estudo clínico, observou-se que após 14 dias de tratamento, a detecção de SARS-CoV-2 por RT-PCR foi negativa em 94% dos pacientes tratados com umifenovir *vs.* 53% no grupo controle, e os exames de imagem de tórax ocorreram melhoras em 69% dos pacientes tratados com umifenovir *vs.* 29% no grupo controle. 4) Favipiravir: não descreveu estudos clínicos na COVID-19. D) Inibidores da protease SARS-CoV-2 Mpro (3Clpro): somente resultados experimentais foram demonstrados. Os autores concluem que, diante do contexto da pandemia, se faz urgente a implementação da profilaxia antiviral farmacológica e o tratamento de um grande tamanho amostral, embora seja importante pontos sobre a eficácia, segurança e a disponibilidade destes medicamentos.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação metodológica de revisões narrativas. Os autores descrevem um vasto e diverso apanhado de estudos em ampla gama de drogas que em potencial podem ser utilizadas no tratamento da COVID-19. Descrevem resultados de estudos *in vitro* em sua grande maioria, *in vivo* e resultados de estudos clínicos. Reitera sobre a necessidade de estudos com delineamentos mais robustos a fim de que suportem a tomada de decisão clínica sobre tais medicamentos.

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESPANHA, ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS E CANADÁ*

Os autores discorrem sobre a farmacologia, mecanismo de ação e evidências de estudos pré-clínicos e clínicos com o uso da hidroxicloroquina (HCQ) e cloroquina (CQ) na COVID-19. Os estudos

demonstram que a hidroxicloroquina atinge a concentração plasmática máxima em três a quatro horas, enquanto a cloroquina pode atingir sua concentração plasmática máxima em meia hora. Sobre os eventos adversos da HCQ e CQ, os mais comuns são distúrbios gastrointestinais, como náusea, vômito e diarreia. Dentre os eventos mais graves, a retinopatia é o mais observado, é irreversível e está associada ao uso de altas doses (> 5 mg/kg) por um período longo (> 5 anos). A cloroquina tem um risco maior de retinopatia do que a hidroxicloroquina. A complicação mais grave do uso dessas drogas é o prolongamento do intervalo QTc e o risco de arritmias ventriculares. Esse risco é aumentado quando se usa a HCQ ou CL concomitante as seguintes drogas: digoxina, antiepiléticos, antiácidos, ciclosporina, amiodarona, azitromicina, moxifloxacina, insulina e agentes antidiabéticos, tamoxifeno e praziquantel. O mecanismo de ação da HCQ/CL não foi totalmente elucidado e sabe-se que essas drogas aumentam o pH intracelular e, assim, interferem na replicação viral. Os autores trazem os últimos estudos clínicos realizados sobre o uso dessas drogas e eles exploram de forma crítica as limitações graves desses estudos. Afirmam que todos os seis estudos descritos possuem limitações, tais como: amostras pequenas, ausência de estudos randomizados e controlados, estudos que não usaram cegamentos e fragilidades nas análises estatísticas. Destes estudos, somente um foi revisado por pares. Sendo assim, esses estudos somente devem ser considerados como geradores de hipóteses. Quando usada a HCQ ou a CL com outros antivirais, os estudos sugerem cuidado, quando em associação com medicamentos prolongadores do intervalo QTc, tais como o lopinavir/ritonavir, para tratar a COVID-19. Os autores enfatizam a importância de ter muita cautela na análise dos estudos clínicos disponíveis até o momento, pois, embora o cenário atual seja de urgência por um tratamento para a COVID-19, são muitos os estudos com limitações graves, os quais não oferecem suporte e não devem ser referências para a inclusão da HCQ e CL nas diretrizes clínicas. Desta forma, os autores reiteram que o uso destas moléculas deve estar inserido dentro de um contexto de estudos clínicos a fim de monitorar eventos adversos.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação metodológica de revisões narrativas. Os autores escrevem uma revisão narrativa rápida, de forma objetiva e minuciosa sobre o uso da HCL e CL na COVID-19. Descrevem os principais os eventos adversos e fazem menção sobre o uso destes medicamentos com cautela, pois ainda não há evidências que dão suporte sobre a eficácia e segurança desses medicamentos. Além disso, a crítica dos autores sobre os resultados encontrados com o uso de HCL e CL é substancial.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Nesta revisão narrativa, os autores detalham os estudos de plasma convalescente usado durante surtos virais e pandemias anteriores, com foco particular em febres hemorrágicas, influenza e outros coronavírus. Em seguida, abordam o uso potencial de plasma convalescente durante a atual pandemia de SARS-CoV-2. Os autores mencionam que apenas três séries de casos de plasma convalescente no cenário da COVID-19 foram publicadas de janeiro a abril de 2020: Shen *et al.* descrevem 5

pacientes gravemente doentes, todos os quais receberam plasma convalescente contendo anticorpos SARS-CoV-2 (título N1: 1000) e anticorpo neutralizante (título N1: 40) entre os dias 10 e 22 da admissão hospitalar e, após a transfusão, 4/5 pacientes apresentaram aumentos nos títulos de anticorpos virais, diminuição da carga viral SARS-CoV-2, normalização da temperatura e resolução da síndrome respiratória aguda grave; Duan *et al.* apresentam uma série de 10 casos com COVID-19 gravemente enfermos que receberam uma transfusão de 200 ml de plasma convalescente com altos títulos de anticorpo neutralizante (N1: 640) e relatam que os pacientes tiveram aumentos no título de anticorpos neutralizantes, saturação de oxigênio e contagem de linfócitos; além de reduções na proteína C-reativa, carga viral de SARS-Cov-2 e lesões pulmonares no exame radiológico; Zhang *et al.* descrevem 4 pacientes gravemente doentes que foram transfundidos com 200 a 2400 mL de plasma convalescente, variando do dia 11 ao dia 18 da admissão e todos os quatro pacientes foram considerados recuperados; no entanto, o tempo para alta variou de 1 semana a 1 mês após a intervenção, portanto, é difícil conciliar a relação temporal entre o plasma convalescente e a melhora clínica. Os autores mencionam que, embora esses estudos forneçam alguns dados preliminares sugerindo benefício do plasma convalescente, as conclusões sobre seu uso devem ser avaliadas com cautela, pois os estudos possuem baixo tamanho amostral, os dados não podem ser extrapolados, apenas um dos relatos possuía grupo controle, existem fatores de confusão (como o uso de outras drogas corticosteroides e antivirais), o momento da transfusão e a inclusão somente de pacientes em estado grave. Por fim, discorrem que o uso do plasma convalescente como ferramenta para tratamento da COVID-19 deve levar em consideração: possível eficácia clínica, disponibilidade imediata de um grande número de doadores, facilidade relativa de aquisição de plasma através dos métodos adequados e vantagens potenciais de custo em relação a alguns dos antivirais experimentais, além de atuar como preventivo para profissionais de saúde. No entanto, a atual falta de ensaios com anticorpos anti-SARS-CoV-2 amplamente disponíveis e validados, particularmente ensaios de detecção de anticorpos neutralizantes, pode dificultar a identificação de doadores ideais, além disso, existe a necessidade do consentimento dos doadores e o potencial risco de transfusão de outras infecções. Ademais, a administração de anticorpos passivos pode suprimir o sistema imunológico do receptor, deixando o indivíduo mais suscetível à reinfecção. Os autores concluem falando que os estudos apresentados no contexto de outras doenças virais apresentam resultados controversos sobre a eficácia clínica do plasma convalescente no cenário de infecções virais, pois os estudos não randomizados parecem demonstrar benefício, enquanto a maioria dos estudos randomizados falhou em demonstrar melhora nos resultados clínicos. Portanto, fica evidente a necessidade de estudos prospectivos e randomizados com grupos de controle bem definidos e que atual pandemia de SARS-CoV-2 oferece mais uma ocasião para a realização de estudos robustos, sem os quais a eficácia clínica do plasma convalescente continuará sendo questionada.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores fazem um levantamento robusto do uso de plasma convalescente em várias infecções virais e chamam a atenção que, apesar de ser uma terapia já usada, ainda há a necessidade da validação dos dados com ensaios clínicos.

CORTICOSTEROIDES, IMUNOTERAPIA, ANTICORPOS E INTERFERON

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Nesta revisão, os autores discorrem sobre a tempestade de citocinas que ocorre em pacientes graves de COVID-19 e outras infecções por coronavírus humanos, além de estratégias terapêuticas para tratá-la. Foram citados neste informe somente os tratamentos clínicos para a infecção por SARS-CoV-2, não sendo reportadas informações de estudos pré-clínicos ou tratamento de outros vírus respiratórios. Corticosteroides: seu uso não é recomendado para pacientes com infecções por coronavírus, embora possam ser utilizados com prudência em pacientes críticos. Estratégias imunoterapêuticas: sugerem que os pacientes com pneumonia por COVID-19 recebam tratamento imunoterápico no momento do diagnóstico, a fim de bloquear a possibilidade de uma subsequente tempestade de citocinas, pois o uso precoce da intervenção imunológica pode reduzir a mortalidade nos pacientes mais graves. Anticorpos neutralizantes: relatam o uso de plasma convalescente para o tratamento da COVID-19 levou a diminuição do tempo de internação. Além disso, o Siltuximabe (anticorpo anti IL-6) e o Secukinumabe (inibidor da IL-17) são utilizados na tempestade de citocinas que ocorre após a terapia com células CAR-T; Interferon: a aplicação precoce de IFN foi ligeiramente benéfica para reduzir a carga viral e melhorar o resultado clínico, enquanto que a administração tardia não teve benefícios em comparação com o grupo placebo. Já a combinação de IFN + ribavirina melhorou moderadamente a gravidade da doença sem afetar a mortalidade. Os autores ressaltam que, de acordo com as orientações atuais da OMS, a terapia de suporte continua sendo a estratégia de manejo mais importante para essa pneumonia, incluindo oxigenoterapia suplementar, manejo conservador de fluidos e aplicação antimicrobiana empírica conforme necessidade.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores se referem a várias infecções virais, não somente de SARS-CoV-2. Além disso, mencionam muitos resultados de estudos *in vitro* e pré-clínicos, dificultando a avaliação crítica de resultados efetivos, sobretudo no caso da COVID-19. Não fazem nenhuma sugestão terapêutica, se limitando somente a indicar possibilidades que podem ser exploradas para o tratamento da COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

REFERÊNCIAS

1. Pachito DV, Bagattini AM, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP,Parreira PCL, Riera R. **Inibidores da janus associated kinases para COVID-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/14/inibidores-das-janusassociated-kinases-para-covid-19/. Acessado em [04/05/2020].
2. Li Y, Xie Z, Lin W, *et al.* **Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial**. Cell Press. Journal pre-proof DOI: 10.1016/j.medj.2020.04.001
3. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, Angelillo P, Yancopoulou D, Mastellos DC, *et al.* **The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101**. Clinical Immunology. 29 de abril de 2020;108450.
4. Wu F, Zhang W, Zhang L, Wang D, Wan Y. **Discontinuation of antiviral drugs may be the reason for recovered COVID-19 patients testing positive again**. Br J Hosp Med. 2020;1–2. Doi: 10.12968/hmed.2020.0156
5. Wang L, Xu X, Ruan J, Lin S, Jiang J, Ye H. **Quadruple therapy for asymptomatic COVID-19 infection patients**. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2020;00(00):1–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32362193
6. Gbinigie K, Frie K. **What is the evidence for using macrolide antibiotics to treat COVID-19? CEBM April 28, 2020**. https://www.cebm.net/covid-19/what-is-the-evidence-for-use-of-macrolide-antobiotics-for-treatmetnof-covid-19/
7. McKee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. **Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19**. Pharmacol Res. 2020 Apr 29;:104859. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104859. [Epub ahead of print] Review.
8. Pastick KA, Okafor EC, Wang F, Lofgren SM, Skipper CP, Nicol MR, *et al.* **Review: Hydroxychloroquine and Chloroquine for Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19)**. Open Forum Infect Dis. 2020 Apr;7(4):ofaa130. doi: 10.1093/ofid/ofaa130. eCollection 2020 Apr. Review.
9. Sullivan HC, Roback JD. **Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic**. Transfus Med Rev. 2020 Apr 23. pii: S0887-7963(20)30025-0. doi: 10.1016/j.tmrv.2020.04.001.
10. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, Zhi L, Wei H, Zhang Z, Qiu Y, Wang J, Wang A. **Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia**. Cytokine Growth Factor Rev. 2020 Apr 25. pii: S1359-6101(20)30048-4. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002.
11. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (6 de maio de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 05/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04374279/ EUA	Antineoplásico; anti-parasitário	Bicalutamide	Ivermectina	Ainda não recrutando	05/05/2020	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
2	NCT04375202/ Itália	Antigotoso	Colchicina	Tratamento padrão	Recrutando	05/05/2020	University Of Perugia
3	NCT04375124/ Turquia	Imunoterapia	Suplementação com peptídeo de angiotensina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	05/05/2020	Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital
4	NCT04374903/ Jordânia	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples; Imunossupressor	Hidroxicloroquina + azitromicina	Hidroxicloquina + sirolimus	Ainda não recrutando	05/05/2020	King Hussein Cancer Center
5	NCT04374552/ EUA	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina + azitromicina	Placebo	Ainda não recrutando	05/05/2020	Rutgers, The State University of New Jersey
6	NCT04375046/ Egito	Produto biológico	Enzima bacteriana recombinante do tipo receptores ACE2 de B38-CAP (rbACE2)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	05/05/2020	Kafrelsheikh University
7	NCT04374032/ Bósnia e Herzegovina	Imunomodulador	Metenkefalina + tridecactido	Tratamento padrão	Recrutando	05/05/2020	Bosnalijek D.D
8	NCT04375098/ Chile	Imunoterapia	Plasma convalescente em momentos diferentes	Sem comparador	Recrutando	05/05/2020	Pontificia Universidad Catolica de Chile; Fundacion Arturo Lopez Perez
10	NCT04374591/ Egito	Antibióticos; Antivirais; Terapia de suporte	Antibióticos, oseltamivir e inalação de bicarbonato de sódio	Sem comparador	Ativo, não recrutando	05/05/2020	Mansoura University

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 05/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
11	NCT04374461/ EUA	Expectorante	N-acetilcisteína em diferentes peris de pacientes	Sem comparador	Recrutando	05/05/2020	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
12	NCT04374487/ India	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	05/05/2020	Max Healthcare Insititute Limited
13	NCT04375397/ EUA	Antineoplásico	Ibrutinib	Placebo	Ainda não recrutando	05/05/2020	AbbVie; Janssen Research & Development, LLC
14	NCT04374526/ Itália	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	05/05/2020	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
15	NCT04375735/ Canadá	Surfactante	Surfactante de extrato lipídico bovino	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	05/05/2020	Lawson Health Research Institute; London Health Sciences Centre
16	NCT04374019/ EUA	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples; Antiparasitário; Inibidor de serina protease	Hidroxicloroquina; Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina + ivermectina; Mesilato de Camostat	Recrutando	05/05/2020	Susanne Arnold; University of Kentucky
17	NCT04374149/ EUA	Antineoplásico	Terapia de troca de plasma + Ruxolitinib	Terapia de troca de plasma	Ainda não recrutando	05/05/2020	Prisma Health-Upstate
18	NCT04374565/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	05/05/2020	University of Virginia
19	NCT04374942/ Canadá	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia	Placebo	Incrição por convite	05/05/2020	Megan Landes; University Health Network, Toronto
20	NCT04374539/ Espanha	Imunoterapia	Troca de plasma com albumina sérica humana + Imunoglobulina policlonal + tratamento padrão	Tratamento padrão	Recrutando	05/05/2020	Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972